

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
(Direktion: Prof. P. Frick und Prof. A. Labhart)

Arbeit unter der Leitung von Dr. P. Grob
Immunologisches Laboratorium der
Medizinischen Universitätsklinik Zürich

Alpha₁-Antitrypsin-Mangel

Häufigkeit und Messung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

JEAN CHARLES KAUFFMANN

von Courchavon BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. P. Frick

Zürich 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507220_0049

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Zürich
(Direktion: Prof. P. Frick und Prof. A. Labhart)

Arbeit unter der Leitung von Dr. P. Grob
Immunologisches Laboratorium der
Medizinischen Universitätsklinik Zürich

Alpha₁-Antitrypsin-Mangel

Häufigkeit und Messung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich
vorgelegt von
JEAN CHARLES KAUFFMANN
von Courchavon BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. P. Frick

Zürich 1971



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
101. Jahrgang 1971, Nr. 41, Seite 1473-1479

Zusammenfassung. Zur Abschätzung der Häufigkeit des α_1 -Antitrypsin(AAT)-Mangels wurden mit der Immunodiffusionstechnik 200 Blutspender- und 102 Patientenserum untersucht. Letztere wurden aus 3000 Patienten ausgewählt auf Grund einer mittels der Azetatfolienelektrophorese gemessenen und unter 200 mg% liegenden α_1 -Globulin-Konzentration im Serum. Unter den Blutspendern fanden sich 2%, im Spitalkollektiv 1,4% Individuen mit tiefen AAT-Werten, wie sie für Heterozygote typisch sind, hingegen liess sich kein homozygoter AAT-Mangel ermitteln. Die physikochemischen Eigenschaften von AAT und seine klinische Bedeutung werden an Hand der Literatur zusammengefasst.

Summary. α_1 -antitrypsin (AAT) was measured in the sera of 200 blood bank donors and of 102 patients by the radial immunodiffusion technique. The patient sera had been selected out of 3000 test samples for α_1 -glo-

bulin levels below 200 mg%, as measured by electrophoresis on cellulose acetate strip. 2% of the blood bank donors and 1.4% of the patients were shown to have AAT values typical of heterozygous individuals. The results obtained with the electrophoretic screening method are compared to those obtained with immunodiffusion.

1893 wurde erstmals über eine «antifermentative Wirkung» im Serum von Säugetieren berichtet [1]. Eine Trypsin hemmende Aktivität wurde 1897 nachgewiesen [2], und 1903 fand man eine Erhöhung derselben bei kroupöser Pneumonie vor der Krise [3]. Später wurde dasselbe bei anderen entzündlichen Krankheiten und bei Tumoren [4–8] sowie während der Schwangerschaft beobachtet [9, 10]. 1955 erkannte JAKOBSSON [11], dass

der grösste Anteil dieser Aktivität in einem Protein lag, das elektrophoretisch in der α_1 -Region zu finden war. Diesen Eigenschaften entsprechend nannte man dieses Protein α_1 -Antitrypsin (AAT). Ein Zusammenhang zwischen Verminderung des AAT und Lungenemphysem wurde erstmals 1963 von LAURELL und ERIKSSON beobachtet [12] und ist seither Gegenstand vieler Studien. Auf Grund der Literatur werden vorerst die wichtigsten Kenntnisse über AAT zusammengefasst. Dann soll in eigenen Untersuchungen eine einfache Methode zu dessen Messung überprüft sowie die Häufigkeit des Mangels dieses Proteins eingeschätzt werden.

Das α_1 -Antitrypsin (AAT)

Die antitryptische Aktivität des menschlichen Serums kommt nicht durch die Wirkung eines einzelnen, sondern durch folgende Proteine zustande: α_1 -Antitrypsin, Inter- α -Trypsin-Inhibitor, α_2 -Makroglobulin, α_2 -Antitrypsin und α_1 -X-Glykoprotein [13, 14]. Die totale trypsininhibitorische Aktivität des Serums wird enzymatisch bestimmt: Man misst die Hemmung der Spaltung eines Substrats durch Trypsin, wobei nach WELCH [15] 1 ml Serum die Wirkung von 1,08 mg Trypsin hemmt. Andere Autoren fanden ähnliche Werte [16–22]. Von dieser totalen inhibitorischen Aktivität entfallen etwa 85–90% auf das AAT [11, 12]. Es handelt sich dabei um ein wahrscheinlich ausschliesslich in der Leber synthetisiertes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 47 000 und einem Zuckergehalt von ca. 13% [23, 24]. AAT macht in der gewöhnlichen Papier- bzw. Azetatfolienelektrophorese den grössten Anteil der α_1 -Bande aus. Die Angaben über Normalwerte von AAT schwanken zwischen 212 und 336 mg%, liegen aber nach den meisten Autoren um 230 mg% [12, 25–30]. Ähnliche Werte fanden sich im Nabelvenenblut und beim Neugeborenen [25, 26].

Die inhibitorische Aktivität des AAT richtet sich hauptsächlich gegen Trypsin, Chymotrypsin und Elastase [31, 32], mit denen es sehr rasch reagiert; es vermag jedoch, obwohl langsamer, auch Plasmin [11, 33], Thrombin [33] und Kollagenase [32] zu inaktivieren. Der Wirkungsmechanismus ist erst für Trypsin eingehend untersucht worden und beruht auf einer reversiblen Komplexbildung zwischen Substrat und AAT [16, 33].

AAT ist elektrophoretisch nicht ganz homogen [34–40]. Es lässt sich mit der Stärkegelelektrophorese bei pH 4,95 [39] in insgesamt 11 individuell verschiedene Banden auflösen, die durch «antigen-antibody crossed electrophoresis» [41, 42] quantitativ bestimmt werden können [43]. Genetische Studien machen wahrscheinlich, dass das AAT von einem System von 9 Allelen kontrolliert wird, die das sogenannte Pi-System bilden [38]: Pi^M , Pi^S , Pi^Z , Pi^F , Pi^I , Pi^V , Pi^W , Pi^X , Pi^P . Der Phänotyp und somit auch die Totalmenge des AAT ist durch zwei kodominante Allele charakterisiert. Nach FAGERHOL [43] soll jedes Allel die Bildung einer bestimmten Menge von 8 der 11 durch die Elektrophorese charakterisierten AAT-Varianten bedingen. Die Gesamtmenge wäre somit die Summe all dieser Varianten. Das Allel Pi^S determiniert eine leichte und Pi^Z eine schwere Verminderung des AAT. Für das Allel Pi^Z Heterozygote haben gegenüber der Norm einen um 40%, Homozygote einen um ca. 90% erniedrigten AAT-Serumspiegel [15, 19, 27, 30, 44]. Im Einklang damit ist die Feststellung von KUEPPERS [45], dass es sich bei Mangelercheinungen nicht um einen beschleunigten Abbau, sondern um eine Synthesestörung handelt.

Zusammenhang mit der Klinik

Es ist wenig umstritten, dass stark verminderte AAT-Werte, wie sie bei Homozygoten Pi^Z/Pi^Z auftreten (ca. 140 Fälle werden beschrieben), gehäuft beim Lungenemphysem zu beobachten sind. Folgende Charakteristika lassen sich zusammenfassen [12, 15, 19, 22, 27,

28, 30, 32, 46–76]: In der Hälfte dieser Fälle treten vor dem 40. Lebensjahr [6], also relativ früh, die Symptome des Lungenemphysems auf; der jüngste Patient war zu Beginn der Erkrankung 22 Jahre alt [60]. Frauen sind fast ebenso häufig betroffen wie Männer. In der Anamnese finden sich meist keine pulmonalen Infekte. LEVINE u. Mitarb. [75] fanden im Frühstadium eine auf eine Kapillarschädigung hinweisende Diffusionsstörung. Radiologisch besteht besonders basal ein ausgeprägtes Emphysem, szintigraphisch ist die Durchblutung der basalen Lungenanteile stark vermindert. Pathologisch-anatomisch findet man ein panlobuläres oder panazinäres Lungenemphysem.

Die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen einem leicht verminderten AAT bei Heterozygoten einerseits und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und Lungenemphysem andererseits ist umstritten. Eine Korrelation scheint nach einigen Autoren belegt zu sein [60, 62, 70, 76], andere haben dies bezweifelt [15, 22, 69]. So hat LIEBERMANN unter 66 Emphysematikern 10 Heterozygote gefunden [60]. FALK u. Mitarb. [76] fanden in einer Gruppe von 49 Patienten mit obstruktivem Lungenemphysem 5 Heterozygote, die alle dem primär bronchitischen Typ (Typ B, 17 Patienten) angehörten, während beim primär emphysematischen Typ (Typ A, 10 Patienten) kein Mangel gefunden werden konnte. Andererseits fanden WELCH u. Mitarb. [15] unter 18 Heterozygoten 4 Patienten mit Lungenveränderungen; diese zeigten aber nicht die Charakteristika, die für Homozygote typisch sind. Ungleiche klinische Kriterien, verschiedene Methoden zur Ermittlung der Heterozygotie sowie unbefriedigende statistische Vergleiche mit der Häufigkeit von Emphysem in Populationen ohne AAT-Mangel haben zu dieser Kontroverse geführt.

Die Pathogenese des Emphysems und sein Zusammenhang mit dem AAT-Mangel sind noch unklar: Man nimmt an, es könne sich um eine verminderte Inaktivierung proteolytischer Enzyme handeln, die beim Leukozytenzerfall frei werden [77]. Diese Enzyme würden die Alveolarwände angreifen. Die Möglichkeit, dass bakterielle Proteasen mitverantwortlich sein könnten, wurde diskutiert, aber bis heute nicht belegt. Bei Ratten und Hamstern wurde gezeigt, dass intratracheale Verabreichung von Papain zu einem panlobulären Emphysem führt [78, 79].

Nicht nur das Emphysem, sondern auch andere Lungenerkrankungen werden mit dem AAT-Mangel in Zusammenhang gebracht. VITAL u. Mitarb. [29] haben das auffällig gehäufte Auftreten von Mittellappensyndrom und dem Allel Pi^S in einer Familie beobachtet. EVANS u. Mitarb. [80] fanden bei 9 Neugeborenen mit «respiratory distress syndrome» in 8 Fällen einen AAT-Mangel; andererseits waren die Werte für dieses Protein bei Kindern mit Mukoviszidose [80, 81] und bei solchen mit Bronchialasthma [80, 82] normal.

Ebenfalls vermutet wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen vermindertem AAT und einzelnen Fäl-

len von infantiler Leberzirrhose unklarer Genese. In den Familien solcher Kinder wurde auch das Vorkommen von Lungenemphysem bei AAT-Mangel festgestellt. Andere Leberzirrhosen wiesen eher erhöhte AAT-Werte auf [83]. AUGENER [26] fand erniedrigte Werte bei Neugeborenen mit *M. haemolyticus neonatorum*. Auch ein von LOPEZ u. Mitarb. [84] beschriebener 9jähriger Patient mit AAT-Mangel hatte einen Ikterus prolongatus durchgemacht, ohne dass eine serologische Inkompatibilität hätte nachgewiesen werden können.

Erhöhung der antitryptischen Aktivität des Serums ist bei entzündlichen Krankheiten und Karzinomen, insbesondere solchen des Pankreas [4–8, 11, 17, 18, 85], bei Gravidität [9, 10], nach Typhusimpfung [13, 86] und bei Verabreichung von Östrogenen [87] beschrieben worden. Es wurde nachgewiesen, dass diese Aktivitätssteigerung durch eine Vermehrung des AAT zustande kommt [11, 13]. Das AAT kann in der Frühphase vieler entzündlicher Erkrankungen sowie bei der gewöhnlichen Emphysebronchitis, bei *M. Crohn* und Colitis ulcerosa, alkoholischer und primär biliärer Leberzirrhose vermehrt sein [88]. Bei Individuen mit AAT-Werten, die dem heterozygoten Zustand entsprechen, können sich die Werte unter solchen Bedingungen normalisieren [35]; im Gegensatz dazu scheinen sie bei Homozygoten unbeeinflussbar zu sein.

Eigene Untersuchungen

1. *Bestimmung des AAT mittels der Immunodiffusionstechnik.*
In der vorliegenden Arbeit wurde das AAT mit der modifizierten Technik nach AUGENER [26], entsprechend der radialen Immunodiffusion nach MANCINI u. Mitarb. [89] bestimmt. Technische Details dieser Methode sind schon früher von uns beschrieben worden [90]. Je 0,8 ml von Anti-AAT-Serum vom Kaninchen (Behringwerke) wurden mit je 3mal 2%igem Agar (Difco) gemischt. Dieses Gemisch wurde auf Platten (30×45 mm) gegossen; nach Erstarren wurden in das Gel Löcher von 2 mm Durchmesser eingestanz. Daraus diffundiert das im eingebrachten Serum (3 µl) befindliche AAT radial nach aussen und präzipitiert die im Agar befindlichen Antikörper. Der Durchmesser des Präzipitationsrings ist der vorhandenen AAT-Menge proportional. Mit verschiedenen Mengen eines Standardserums (Behringwerke) konnte die Methode geeicht werden: Die entsprechenden Durchmesser der Präzipitationsringe ergaben, auf semilogarithmischem Papier eingetragen, eine Gerade. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde durch wiederholtes Auftragen des gleichen Serums auf verschiedene Platten geprüft: Zwei Seren wurden je 2mal auf 5 verschiedene Platten eingetragen.
2. *Screening mittels der Zelluloseazetat-Elektrophorese.* LIEBERMANN u. Mitarb. [65, 91] beschrieben als Screeningmethode zur Erfassung von Patienten mit vermindertem AAT die quantitative Bestimmung des α_1 -Globulins an Hand der Elektrophorese auf Zelluloseazetatfolien. Die α_1 -Globuline lagen bei den Hetero- und Homozygoten unter 200 mg%. Zur aufwendigeren indirekten Bestimmung des AAT durch die enzymatische Methode werden nur diejenigen Seren ausgewählt, die diese Bedingung erfüllen.
- Im Zentrallabor des Kantonsospitals Zürich wurden 3000 routinemässig durchgeführte Elektrophoresen durchgesehen. Dies erfolgte nach zwei Prinzipien: durch direkte Betrachtung des Streifens und durch Errechnen des Gehalts an α_1 -Globulin. Ausgewählt und auf ihren AAT-Gehalt immunologisch getestet wurden diejenigen Seren, die eine abnorm schwache α_1 -Bande aufwiesen (3 Seren) oder die bei einwandfreier Elektrophorese weniger als

- 200 mg% α_1 -Globulin enthielten (99 Seren). Nicht weiter untersucht wurden Seren, deren errechneter α_1 -Globulin-Gehalt zwar unter 200 mg% lag, deren α_1 -Bande jedoch gekrümmt oder nicht genügend aufgelöst war. Als Kontrolle dienten 50 Seren mit einer normal kräftigen α_1 -Bande und einem α_1 -Globulin-Gehalt von 200–250 mg% sowie 25 Seren mit einem α_1 -Globulin-Gehalt von über 250 mg%.
3. *Häufigkeit des AAT-Mangels.* Zur Bestimmung der Normalwerte und zur Einschätzung der Zahl der Individuen mit vermindertem AAT in der Normalbevölkerung dienten 200 Seren von Blutspendern. Ebenfalls berücksichtigt wurden die Resultate der 3000 unter Abschnitt 2 untersuchten Seren.

Resultate

1. Mit der Immunodiffusionsmethode haben wir in Seren von 200 Blutspendern einen Mittelwert für AAT von 226 ± 35 mg% ($m \pm s$) gefunden (Abb. 1, Kolonne 1). Die je 10malige Bestimmung des AAT in zwei Seren hatten lediglich Abweichungen von $\pm 5\%$ ergeben.

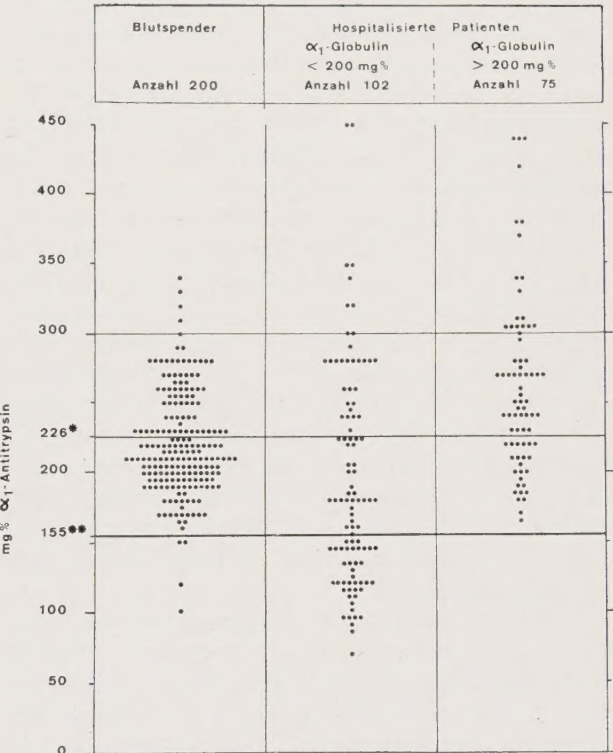


Abb. 1. Serumkonzentration von α_1 -Antitrypsin (mg%) (Immunodiffusion). * = Mittelwert, ** = unterer Grenzwert.

2. Auf Grund des Screenings mit der Azetatelektrophorese konnten 102 Seren aus 3000 ermittelt werden, die mit den vorher angegebenen Kriterien einen verminderten α_1 -Globulin-Gehalt aufwiesen. In diesen Seren wurde das AAT mit der Immunodiffusionsmethode bestimmt. In 42 der 102 geprüften Seren war das AAT deutlich, d. h. unter 156 mg% ($m - 2s$), vermindert (Abb. 1, Kolonne 2). Kein Wert wurde in jenem Bereich gefunden, in dem man homozygote ($Pi^Z Pi^Z$) Individuen erwartet hätte.¹ Kein tiefer Wert von AAT (unter 155 mg%) fand sich in den Seren von 75 Kontroll-

¹ Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist ein homozygoter Patient gefunden worden.

personen mit mehr als 200 mg% α_1 -Globulin (Abb. 1, Kolonne 3).

3. Zur Häufigkeit des AAT-Mangels: Unter 200 Blutspendern fanden sich 4, die weniger als 155 mg% AAT aufwiesen (Abb. 1, Kolonne 1). Unter 3000 Patienten waren es, wie oben erwähnt, 42.

Diskussion

Die Bestimmung des AAT mittels der Immuno-diffusionsmethode erwies sich als einfach und zuverlässig reproduzierbar. Die Resultate sind bereits nach 16 Std. ablesbar, und das Serum braucht im Gegensatz zu früheren Methoden nicht verdünnt zu werden.

Die Beurteilung der α_1 -Globulinfraktion in Azetatfolienelektrophoresen, wie sie aus dem Routinelabor zur Verfügung standen, erwies sich schwieriger als erwartet. Die Qualität der Folien (einige trennen die Albumine vom α_1 -Globulin fast nicht) und die gelegentliche Krümmung der aufgelösten Banden verursachen grosse Schwankungen in der lichtoptisch bestimmbaren Menge von α_1 -Globulinen. Die Beurteilung des α_1 -Globulins in der Elektrophorese als Screening zur Ermittlung des AAT-Mangels ist zwar wertvoll, jedoch von beschränkter Aussagekraft: Normale α_1 -Globulin-Werte schliessen praktisch einen Mangel an AAT aus; tiefe α_1 -Globulin-Werte mögen zwar auf einen AAT-Mangel hinweisen, erst enzymatische oder immunologische Bestimmungen dieses Proteins können aber die Diagnose sichern. Bei allen Zuständen, die zu einer Vermehrung der α_1 -Globuline führen (Schwangerschaft, Entzündung), können die erwähnten falsch-normalen Werte für die Heterozygoten, nicht aber für die Homozygoten gefunden werden. Entsprechende Untersuchungen sollen zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden. In Frage kommt auch die Studie der Familie.

Unter Verwendung immunologischer Methoden wurden in der Literatur für das AAT im Serum folgende Werte angegeben: 287 mg% [25], 235 ± 33 mg% [26], 212 ± 32 mg% [27, 28], 310 mg% für Männer und 336 mg% für Frauen [30]. Unser Mittelwert von 226 ± 35 mg% ist somit in guter Übereinstimmung mit denjenigen anderer Autoren. KUEPPERS hatte als Mittelwert für Heterozygote bzw. für Homozygote für AAT-Mangel 120 ± 46 bzw. 25 ± 6 mg% angegeben [27]. Zur Ermittlung dieser Zahlen dienten Messungen bei bekannten Homozygoten und deren direkten heterozygoten Verwandten. Auf Grund mathematischer Kriterien ($m - 2s$) ergibt sich für uns eine untere Normgrenze von 155 mg%. Diese Grenze stimmt somit weitgehend mit derjenigen, die durch Familienstudien ermittelt wurde, überein [27]. In der Folge wird deshalb bei Individuen mit Werten unter 155 mg% AAT von heterozygot gesprochen. Diese Annahme scheint gerechtfertigt, doch können, wie oben erwähnt, im Einzelfall oft erst Familienstudien einen endgültigen Nachweis erbringen [22, 66].

Nach den angeführten Kriterien fanden wir unter den 200 Blutspendern nur 4 Heterozygote: 2 hatten AAT-Werte von 150 mg%, 1 von 120 mg% und 1 von 100 mg%. Die Häufigkeit der Heterozygoten in unserer Normalbevölkerung ist somit 2%. (Die daraus errechnete Häufigkeit Homozygoten für den AAT-Mangel wäre somit 0,01%.) Dieser Prozentsatz ist etwas tiefer als bei anderen Autoren, die folgende Häufigkeiten für Heterozygote angaben: 2,1% in Georgia/USA [28], 4,7% in Schweden [19], 3,1% in Norwegen [37], 4,7% bei verschiedenen Populationen [65], 5–6% in Deutschland [92], 14% in San Francisco [93]. Mehrere Gründe könnten für diese Unterschiede angeführt werden: a) geographische Unterschiede der Allelfrequenzen, wie sie von FAGERHOL [38] beobachtet wurden; b) die Festlegung der Grenzen des heterozygoten Bereichs, die z. B. nach KUEPPERS [27] bei 166 mg% liegt (die Anwendung dieser Grenzen auf unsere Resultate führte zu einer Häufigkeit Heterozygoten von 3,5% in der Normalbevölkerung, entsprechend von 0,03% für Homozygote); c) Unterschiede in der Technik könnten eine Rolle spielen, was wenigstens teilweise durch die divergierenden Normalwerte deutlich wird.

Durch Voruntersuchung von 3000 Elektrophoresen hospitalisierter Patienten und nachträgliche Bestimmung des AAT fanden wir 42 Heterozygote, hingegen keinen Homozygoten. Somit lässt sich in unserem Spitalkollektiv eine Häufigkeit heterozygoter Individuen von 1,4% errechnen. Dass in diesem Krankengut der Mangel an AAT etwas seltener gefunden wird als unter der Normalbevölkerung (Blutspender), rührt möglicherweise daher, dass Heterozygote mit entzündlichen Erkrankungen und Tumoren ihr AAT in den Normbereich gesteigert haben und deshalb nicht erfasst werden.

Die Durchsicht von 40 Krankengeschichten der 42 Patienten mit AAT-Mangel erlaubte es nicht, zuverlässige Aussagen über die Häufigkeit chronischer Lungenkrankheiten zu machen. Es fanden sich 6 Patienten mit der klinischen Diagnose Lungenemphysem, welches nur in 1 Fall objektiviert wurde. Erst systematische und prospektive Studien mit einheitlichen Kriterien werden diese Frage nach einem Zusammenhang beantworten können.

Obwohl der Entstehungsmechanismus des Lungenemphysems bei AAT-Mangel noch nicht geklärt ist und es noch nicht sicher feststeht, ob jenes auch bei Heterozygoten gehäuft vorkommt, liegt nach vielen Autoren die Bedeutung dieses Problems darin, dass bei AAT-Mangel die prophylaktischen Massnahmen, wie sie bei der chronischen Bronchitis üblich sind, besonders sorgfältig getroffen werden müssen: Rauchverbot, Verminderung der Luftverschmutzung am Arbeitsplatz und konsequente Therapie jedes auch nur leichten pulmonalen Infektes. Trypsinhaltige Aerosole sollten nicht verwendet werden.

Viele Fragen über die Physiologie und Pathophysiologie des AAT bleiben noch offen. Erst durch weitere

Untersuchungen wird es möglich sein, dessen klinische Bedeutung noch besser zu beurteilen.

1. HILDEBRANDT H.: Weiteres über hydrolytische Fermente, deren Schicksal, sowie über Fermentfestigkeit und Hemmung im Organismus. *Virchows Arch. path. Anat.* 131, 5 (1893).
2. CAMUS L. und GLEY E.: Action du sérum sanguin sur quelques ferments digestifs. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 49, 825 (1897).
3. ASCOLI M. und BEZZOLA C.: Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Bluteserums bei der croupösen Pneumonie. *Berl. klin. Wschr.* 40, 391 (1903).
4. BRIEGER L. und TREBING J.: Über die antitryptische Kraft des menschlichen Bluteserums, insbesondere bei Krebskranken. *Berl. klin. Wschr.* 45, 1041 (1908).
5. GROB D.: The antiproteolytic activity of serum. *J. gen. Physiol.* 26, 405 (1942).
6. DILLARD G. und CHANUTIN A.: The protease and antiprotease of plasma of patients with cancer and other diseases. *Cancer Res.* 9, 665 (1949).
7. CLIFFTON E.: An evaluation of the antiproteolytic reaction of serum as a test for malignant neoplasia. *J. nat. Cancer Inst.* 11, 35 (1950).
8. PEACOCK A. und SHEENY J.: Studies on various tests for malignant neoplastic diseases; VII. Serum inhibitors of chymotrypsin and trypsin. *J. nat. Cancer Inst.* 12, 861 (1952).
9. GANROT P. und BJERRE B.: Alpha₁-antitrypsin und alpha₂-macroglobulin concentration in serum during pregnancy. *Acta obstet. gynec. scand.* 46, 126 (1967).
10. GRÄFENBERG I.: Antitrypsingehalt des menschlichen Bluteserums während der Schwangerschaft. *Münch. med. Wschr.* 56, 702 (1909).
11. JAKOBSSON K.: Studies on trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 7, Suppl. 14, S. 57 (1955).
12. LAURELL C. und ERIKSSON S.: The electrophoretic alpha₁-globulin pattern in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 15, 132 (1963).
13. KUEPPERS F.: Genetically determined differences in the response of alpha₁-antitrypsin levels in human serum to typhoid vaccine. *Hum. Genet.* 6, 207 (1968).
14. Trypsin inhibitors (editorial). *Lancet* 1970/I, 601.
15. WELCH M., REINECKE M., HAMMARSTEN J. und GUENTER C.: Antitrypsin deficiency in pulmonary disease: The significance of intermediate levels. *Ann. intern. Med.* 71, 533 (1969).
16. BUNDY H. und MEHL J.: Trypsin inhibitors of human serum. I. Standardization, mechanism of reaction and normal values. *J. clin. Invest.* 37, 947 (1958).
17. HOMER G., ZIFF R., HIEBER T. und CATCHMAN B.: Trypsin inhibitor capacity of serum in normal and disease states. *Amer. J. clin. Path.* 34, 99 (1960).
18. HOMER G., CATCHMAN B. und ZIFF R.: A spectrophotometric method for measuring serum trypsin inhibitor capacity. *Clin. Chem.* 9, 428 (1963).
19. ERIKSSON S.: Studies in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Acta med. scand.* 177, Suppl. 432, S. 1 (1965).
20. BRUN J., KOFFMAN J., GUICHARD A. und BIOT N.: L'emphysème kystique disséminé avec destruction et évanouissement pulmonaire. *Lyon méd.* 218, 585 (1967).
21. BRUN J., KOFFMAN J., GUICHARD A. und PERRIN M.: L'emphysème bulleux disséminé à évolution progressivement destructive. *Poumon* 23, 1048 (1967).
22. TALAMO R., ALLEN J., KAHAN M. und AUSTEN K.: Hereditary alpha₁-antitrypsin deficiency. *New Engl. J. Med.* 278, 345 (1968).
23. SCHULTZE H., HEIDE K. und HAUPT H.: Alpha₁-Antitrypsin aus Humanserum. *Klin. Wschr.* 40, 427 (1962).
24. SCHULTZE H. und HEREMANS J.: Molecular biology of human proteins, S. 354 1966.
25. STÖRIKO K. und SCHWICK G.: Die quantitative immunologische Bestimmung des Alpha₁-Antitrypsins im menschlichen Serum. In: *Protides of the biological fluids*, 11th. Colloquium 1963, S. 411. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1963.
26. AUGENER W.: Immunanalyse von Glycoproteinen. In: *Protides of the biological fluids*, 12th. Colloquium 1964, S. 363. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1964.
27. KUEPPERS F.: Immunologic assay of alpha₁-antitrypsin in deficient subjects and their families. *Hum. Genet.* 5, 54 (1967).
28. TARKOFF M., KUEPPERS F. und MILLER W.: Pulmonary emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency. *Amer. J. Med.* 45, 220 (1968).
29. VIDAL J., ROBINET M. und MICHEL F.: Forme familiale de contraction retractée et chronique du lobe moyen et déficit en alpha₁-antitrypsine. *J. franç. Méd. Chir. thor.* 23, 469 (1969).
30. MAKINO S., CHOSY L., VALDIVIA E. und REED CH.: Emphysema with hereditary alpha₁-antitrypsin deficiency masquerading as asthma. *J. Allergy* 46, 40 (1970).
31. HEIMBURGER N. und HAUPT H.: Zur Spezifität der Antiproteinasen des Humanplasmas für Elastase. *Klin. Wschr.* 44, 1196 (1966).
32. PIERCE J., EISEN A. und THINGRA H.: Relationship of the antitrypsin deficiency to the pathogenesis of emphysema. *Trans. Ass. Amer. Physns* 82, 87 (1969).
33. RIMON A., SHAMASH Y. und SHAPIRO B.: The plasmin inhibitor of human plasma. *J. biol. Chem.* 241, 5102 (1966).
34. FAGERHOL M. und BRAEND M.: Serum prealbumin: polymorphism in man. *Science* 149, 986 (1965).
35. KUEPPERS F. und BEARN A.: Inherited variations of human serum alpha₁-antitrypsin. *Science* 154, 407 (1966).
36. FAGERHOL M. und BRAEND M.: Classification of human serum prealbumins after starch gel electrophoresis. *Acta path. microbiol. scand.* 68, 434 (1966).
37. FAGERHOL M.: Serum Pi types in Norwegians. *Acta path. microbiol. scand.* 70, 421 (1967).
38. FAGERHOL M. und TENFJORD O.: Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations. *Acta path. microbiol. scand.* 72, 601 (1968).
39. FAGERHOL M.: The Pi system. Genetic variants of serum alpha₁-antitrypsin. *Ser. haematol.* 1, 153 (1968).
40. FAGERHOL M. und HAUGE H.: The Pi phenotype MP. *Vox Sang. (Basel)* 15, 396 (1968).
41. LAURELL C.: Antigen-antibody crossed electrophoresis. *Analyt. Biochem.* 10, 358 (1965).
42. FAGERHOL M. und LAURELL C.: Polymorphism of «prealbumins» and alpha₁-antitrypsin in human sera. *Clin. chim. Acta* 16, 199 (1967).
43. FAGERHOL M.: Quantitative studies on the inherited variants of serum alpha₁-antitrypsin. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 23, 97 (1969).
44. GANROT P., LAURELL C. und ERIKSSON S.: Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 19, 205 (1967).
45. KUEPPERS F. und FALLAT R.: Alpha₁-antitrypsin deficiency: a defect in protein synthesis. *Clin. chim. Acta* 24, 401 (1969).
46. ERIKSSON S.: Pulmonary emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency. *Acta med. scand.* 175, 197 (1964).
47. KUEPPERS F., BISCOE W. und BEARN A.: Hereditary deficiency of serum alpha₁-antitrypsin. *Science* 146, 1678 (1964).
48. MAZODIER P.: Le déficit constitutionnel en alpha₁-antitrypsine. *J. franç. Méd. Chir. thor.* 20, 247 (1966).
49. TALAMO R., BLENNERHASSET J. und AUSTEN K.: Familial emphysema and alpha₁-antitrypsin deficiency. *New Engl. J. Med.* 275, 1301 (1966).
50. BRISCOE W., KUEPPERS F., DAVIS A. und BEARN A.: Case of inherited deficiency of serum alpha₁-antitrypsin associated with pulmonary emphysema. *Amer. Rev. resp. Dis.* 94, 529 (1966).
51. BRUN J., BIOT N., KOFFMAN J. und PERRIN M.: Le déficit en alpha₁-antitrypsine au cours des bronchopneumopathies chroniques et de l'emphysème essentiel. *Poumon* 23, 1119 (1967).
52. ALLEN J.: Five cases of inherited deficiency of serum alpha₁-

- antitrypsin associated with premature pulmonary emphysema. *Clin. Res.* 15, 111 (1967).
53. HUNTER C., PIERCE J. und LABORDE J.: Alpha₁-antitrypsin deficiency: a family study. *J. Amer. med. Ass.* 205, 23 (1968).
 54. GUENTER C., WELCH M., RUSSEL T., HYDE R. und HAMMARSTED J.: The pattern of lung disease associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. *Arch. intern. Med.* 122, 254 (1968).
 55. SCHLEUSENER A., TALAMO R., PARE J. und THURLBECK W.: Familial emphysema. *Amer. Rev. resp. Dis.* 98, 692 (1968).
 56. GALY P., BRUNE J., QUINEY C., WIESENDANGER T. und BERTHOUS J.: Bronchite chronique et emphysème familial. Déficit en alpha₁-antitrypsin. *J. franç. Méd. Chir. thor.* 22, 449 (1968).
 57. ERKSTAM G., KIVILÖÖG J. und OESTLING E.: Alpha₁-antitrypsin deficiency and chronic pulmonary disease. *Scand. J. resp. Dis.* 49, 311 (1968).
 58. FÄGERHOLM M. und HAUGE H.: Serum Pi types in patients with pulmonary disease. *Acta allerg. (Kbh.)* 24, 107 (1969).
 59. FALLAT R., KUEPPERS F., POWELL M., LILKER E., NADEL J. und MURRAY J.: Chronic obstructive lung disease associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. *Clin. Res.* 17, 165 (1969).
 60. LIEBERMAN J.: Heterozygous and homozygous alpha₁-antitrypsin deficiency in patients with pulmonary emphysema. *New Engl. J. Med.* 281, 279 (1969).
 61. TURINO G., SENIOR R., GARG B., KELLER ST., LEVI M. und MANDL I.: Serum elastase inhibitor deficiency and alpha₁-antitrypsin deficiency with obstructive emphysema. *Science* 165, 709 (1969).
 62. KUEPPERS F., FALLAT R. und LARSON R.: Obstructive lung disease and alpha₁-antitrypsin deficiency gene heterozygosity. *Science* 165, 899 (1969).
 63. HEPPER N., BLACK L., GLEICH G. und KUEPPERS F.: The prevalence of alpha₁-antitrypsin deficiency in selected groups of patients with chronic obstructive lung disease. *Mayo Clin. Proc.* 44, 697 (1969).
 64. THUESEN-PEDERSEN J., WEEKE B. und GEORG J.: Lung disease and alpha₁-antitrypsin deficiency. *Dan. med. Bull.* 16, 283 (1969).
 65. LIEBERMANN J., MITTMANN CH. und SCHNEIDER A.: Screening for homozygous and heterozygous alpha₁-deficiency. *J. Amer. med. Ass.* 210, 2055 (1969).
 66. LEMERCIER J., ROPARTZ C., LANGLOIS A., OURDAS N. und DESSEAUME J.: Pathologie respiratoire et déficit héréditaire en alpha₁-antitrypsine. *Presse méd.* 77, 967 (1969).
 67. LEMERCIER J., ROPARTZ C., LANGLOIS A., OURDAS N., MORIER F. und DESSEAUME J.: Le déficit α_1 -antitrypsique en pathologie respiratoire. *J. franç. Méd. Chir. thor.* 23, 31 (1969).
 68. HAAS CH., MOUTTE A., RUEFF D., UZZAN D., CHEBAT J. und ISRAËL R.: Recherche du déficit en alpha₁-antitrypsine dans 100 cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev. Tuberc. (Paris)* 33, 1063 (1969).
 69. RICHARDSON R., GUENTER C., WELCH M., HYDE R. und HAMMERSTEN J.: The pattern of inheritance of alpha₁-antitrypsin deficiency and associated pulmonary disease. *Amer. Rev. resp. Dis.* 100, 619 (1969).
 70. LIEBERMANN J.: Frequency of heterozygous and homozygous alpha₁-antitrypsin deficiencies in patients with pulmonary emphysema. *Ann. intern. Med.* 70, 1098 (1969).
 71. KOWALYSHYN TH. und SATALINE L.: Familial emphysema associated with antitrypsin deficiency. *Dis. Chest* 55, 285 (1969).
 72. BELL R.: The radiographic manifestation of alpha₁-antitrypsin deficiency. *Radiology* 95, 19 (1970).
 73. ROSEN R., DALINKA M., GRALINO B., GOLDENBERG D. und WALSH R.: The roentgenographic findings in alpha₁-antitrypsin deficiency. *Radiology* 95, 25 (1970).
 74. TOWNLEY R., RYNING F., LYNCH H. und BRODY A.: Obstructive lung disease in hereditary alpha₁-antitrypsin deficiency. *J. Amer. med. Ass.* 214, 325 (1970).
 75. LEVINE B., TALAMO R., SHANNON D. und KAZEMI H.: Alteration in pulmonary blood flow. An early manifestation of alpha₁-antitrypsin deficiency. *Ann. intern. Med.* 73, 397 (1970).
 76. FALK G., SISKIND G. und SMITH J.: Chronic obstructive lung disease: a subgroup of patients identified by serum alpha₁-antitrypsin and immunoglobulin concentrations. *Amer. Rev. resp. Dis.* 105, 18 (1971).
 77. KUEPPERS F. und BEARN A.: A possible experimental approach to the association of hereditary alpha₁-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.* 121, 1207 (1966).
 78. GROSS P., PFITZER E., TOKER E., BABYOK M. und KASCHAK M.: Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch. environm. Hlth* 11, 50 (1965).
 79. GOLDRING I., GREENBURG L. und RATNER I.: On production of emphysema in Syrian hamsters by aerosol inhalation of papain. *Arch. environm. Hlth* 16, 59 (1968).
 80. EVANS H., LEVI M. und MANDL J.: Serum enzyme inhibitor concentrations in the respiratory distress syndrome. *Amer. Rev. resp. Dis.* 101, 359 (1970).
 81. KOCH F., SCHWICK H. und STÖRIKO K.: Alpha₁-Antitrypsin-Bestimmungen im Serum bei Patienten mit Mucoviscidose. *Klin. Wschr.* 43, 1120 (1965).
 82. KJELLMANN B.: Bronchial asthma and recurrent pneumonia in children. *Acta paediat. scand.* 56, 651 (1967).
 83. SHARP H., BRIDGES R., KRIVIT W. und FREIER E.: Cirrhosis associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. A previously unrecognized inherited disorder. *J. Lab. clin. Med.* 73, 934 (1969).
 84. LOPEZ V., OETLIKER O., COLOMBO J. und BÜTLER R.: Ein Fall von familiärem alpha₁-Antitrypsinmangel. *Helv. paediat. Acta* 19, 296 (1964).
 85. DYCE B. und HAVERBACK B.: Serum trypsin inhibitors in the normal and in patients with acute pancreatitis. *Amer. J. Gastroent.* 34, 481 (1960).
 86. SHULMAN N.: Inhibition of proteolytic enzymes by serum. *J. exp. Med.* 95, 605 (1952).
 87. LIEBERMANN J. und MITTMANN CH.: Aids in screening for heterozygous alpha₁-antitrypsin deficiency. *Ann. intern. Med.* 72, 809 (1970).
 88. WEEKE B.: persönl. Mitteilung.
 89. MANCINI G., VAERMAN J., CARONARA A. und HEREMANS J.: A single-radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins. In: *Protides of the biological fluids*, 11th Colloquium 1963. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1963.
 90. GROB P. und JEMELKA H.: Die β_1 A-Bestimmung in der Klinik. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 223 (1971).
 91. LIEBERMANN J. und MITTMANN CH.: Screening for heterozygous alpha₁-antitrypsin deficiency: II. Effect of other serum-protein abnormalities. *Ann. intern. Med.* 73, 9 (1970).
 92. WYTT I., KARITZKY D. und EHINGER H.: Hereditärer Mangel an α_1 -Antitrypsin. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 351, 1327 (1970).
 93. KUEPPERS F.: Identification of the heterozygous state for the alpha₁-deficiency gene in man. *Biochem. Genet.* 3, 283 (1969).

Curriculum vitae

Ich wurde am 24. Januar 1943 in Massagno/TI geboren. Die Primarschule besuchte ich zuerst in Massagno, dann in Lugano. Anschliessend absolvierte ich dort das Gymnasium, das ich mit einem Maturitätszeugnis Typ A abschloss. 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich, wo ich mein ganzes Medizinstudium, ausser dem achtmonatigen Praktikum im Ospedale Civico di Lugano, bis 1969 absolvierte. Seit Juli 1969 bin ich an der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Zürich als Assistenzarzt tätig.

